



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie: Grundsätze der Behandlung und Einflüsse auf andere Therapien

von Braun, Amrei ; Günthard, Huldrych

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001156>

Other titles: HIV infection and antiretroviral therapy: basic principles of treatment and impacts on other therapies

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-87934>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

von Braun, Amrei; Günthard, Huldrych (2013). HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie: Grundsätze der Behandlung und Einflüsse auf andere Therapien. *Praxis*, 102(1):5-13; quiz 14.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001156>

HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie: Grundsätze der Behandlung und Einflüsse auf andere Therapien

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

ART	antiretrovirale Therapie
HIV	Human deficiency virus
HIVAN	HIV-associated nephropathy
NNRTI	Nicht-Nukleosidanaloga-Reverse-Transkriptase-Hemmer
NRTI	Nukleosidanaloga
NtRTI	Nukleotidanaloga-Reverse-Transkriptase-Hemmer
PI	Proteaseinhibitor

Epidemiologie ((Ü1))

1983 wurde das «Human Immundeficiency Virus» (HIV) erstmals isoliert [1]. Seither hat es sich zu einer globalen Pandemie ausgeweitet, wobei circa 95% der HIV-infizierten Menschen in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen leben.

Weltweit waren Ende des Jahres 2011 34,2 Millionen Menschen mit HIV infiziert, davon 3,4 Millionen Kinder unter 15 Jahren [2]. Im gleichen Jahr traten 2,5 Millionen Neu-Infektionen auf. Diese Zahl bedeutet eine signifikante Abnahme, wenn man sie mit dem Höhepunkt der Pandemie von 3,2 Millionen Neu-Infektionen im Jahr 1997 vergleicht.

In Europa haben Russland und die Ukraine die höchste HIV-Seroprävalenz mit circa 1,1% im Jahr 2009 [3]. Dort ist insbesondere durch intravenösen Drogenabusus, aber auch via heterosexueller Übertragung ein Anstieg der jährlichen Neu-Infektionen zu verzeichnen.

In der Schweiz leben aktuell 20 000 HIV-infizierte Menschen, davon sind ca. 44% Frauen. Die Anzahl der gemeldeten Neuinfektionen nahm in den letzten Jahren ab, 2011 betrug sie in der Schweiz 564 vs. 609 im Jahr 2010. Die Abnahme betrifft beide Geschlechter. Besondere Risikogruppen sind nach wie vor Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), Menschen mit intravenösem Drogenabusus (IVDA) und Migranten und Migrantinnen aus HIV-Hoch-Prävalenzländern, insbesondere Afrika südlich der Sahara. In der Schweiz hat jedoch der Anteil der Neuinfektionen durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr bei Frauen von 83% (2010) auf über 90% (2011) zugenommen [4].



Übertragung und Replikationszyklus ((Ü1))

HIV ist ein RNA-Virus, das mittels des Enzyms der Reversen Transkriptase seine eigene RNA in DNA umschreibt [5].

Um die Wirkungsweise der einzelnen Substanzklassen der heute zur Verfügung stehenden antiretroviralen Therapie (ART) zu verstehen, muss man sich den Replikationszyklus des HIV vergegenwärtigen. Dieser beginnt mit der Bindung des Virus an die Oberfläche der CD4-Zellen (T-Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen,

Langerhanszellen). Dabei bindet das Virusprotein gp120 an den CD4-Rezeptor und entweder an den Korezeptor CCR5 oder CXCR4. Damit ist die Voraussetzung für ein Eindringen der Virus-RNA in die CD4-Zelle geschaffen. In der Zelle retrotranskribiert das Virusenzym Reverse Transkriptase die Virus-RNA in DNA. Die daraus resultierende Doppelstrang HIV-Provirus-DNA gelangt jetzt durch das Virusenzym Integrase vom Zytoplasma in den Zellkern und wird in die DNA der Wirtszelle eingebaut. Dort wird die entstandene HIV-Provirus-DNA via Transkriptase in RNA umgeschrieben und mit Enzymen und anderen Proteinen zum Viruspartikel vereint. Anschliessend ermöglicht die Protease den Austritt des Virus aus der CD4-Zelle, die ihre Funktion verliert, womit ein entscheidender Baustein des humanen Immunsystems ausser Kraft gesetzt wird.

Jede Station des hier stark zusammengefassten HIV-Replikationszyklus stellt einen potenziellen Angriffspunkt für die ART dar.



Antiretrovirale Therapie ((Ü1))

Das Ziel der antiretroviralen Therapie (ART) ist die maximale, lebenslängliche Suppression der HIV-Replikation, um das Immunsystem zu erhalten und die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden.

Durch die Abnahme der Infektiosität unter erfolgreicher ART nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung des Virus massiv ab. Die ART kann daher auch zur Prävention einer HIV-Übertragung dienen, beispielsweise um die Übertragung von Mutter auf Kind [6] oder bei sero-diskordanten Paaren zu verhindern [7,8].

Beginn einer antiretroviralen Therapie ((Ü2))

In der Vergangenheit wurde empfohlen, den Zeitpunkt einer Therapie in erster Linie in Abhängigkeit von Symptomatik, dem Auftreten opportunistischer Infektionen und den CD4-Zellzahlen festzulegen. Zuletzt galt ein Abfall auf 350 CD4-Zellen/ μ l als spätester Startzeitpunkt für eine Therapie bei bisher asymptomatischen Erwachsenen [9].

Die Auswertung von Studien der letzten zwei bis drei Jahre, sowie die Entwicklung verbesserter Medikamentenregime haben zur Folge, dass aktuelle Guidelines empfehlen, allen HIV-Infizierten in ressourcenreichen Ländern eine antiretrovirale Therapie anzubieten [10]. Die Guidelines stützen sich dabei auf die Ergebnisse der Daten aus Kohortenstudien, die zeigten, dass der Nutzen einer Therapie im Vergleich zu den Risiken im Gegensatz zu früher eindeutig überwiegt. Zudem belegen die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien, eine deutliche Abnahme der HIV-Übertragung durch Suppression der Viruslast unter ART [11].

Die wichtigste Voraussetzung für den Beginn einer ART ist die Bereitschaft des Patienten. Da Therapieerfolg und Prävention der Resistenzentwicklung in erster Linie von einer strengen Compliance abhängen, ist es entscheidend, vorab entsprechende Aufklärung anzubieten, über potenzielle Nebenwirkungen zu informieren und die Patienten während der Therapie professionell zu begleiten.

Gemäss der 2012 erschienenen Zusammenfassung der aktuellen Empfehlungen der International Antiviral Society – USA (IAS-USA) [10] sollte eine ART allen HIV-infizierten Patienten angeboten werden, unabhängig von deren CD4-Zellzahlen, in jedem Fall jedoch ab einer CD4-Zellzahl $<500/\mu$ l (Evidenz A Ia). Die Gewichtung der Empfehlung steigt mit abfallenden CD4-Zellen und dem Vorhandensein bestimmter Faktoren bzw. Komorbiditäten (Evidenzgrad jeweils in Klammern):

- Opportunistische Infektionen (A Ia)
 - Beginn so früh wie möglich (Ausnahme z.B. Tuberkulose: Beginn ART innerhalb der ersten 14 Tage nach Beginn Tbc-Therapie bei CD4-Zellen $<50/\mu$ l bzw. nach acht bis zwölf Wochen bei höheren CD4-Zellzahlen)

- Schwangerschaft (A Ia)
 - Beginn so früh wie möglich und Fortführen der ART postpartal
- Chronische Hepatitis-B-Virus-Infektion (A IIa)
- HIV-assoziierte Nephropathie (A IIa)
- Alter >60 Jahren (B IIa)
- Akute HIV-Infektion unabhängig von Symptomen (B III)

Substanzklassen und Nebenwirkungsprofile ((Ü2))

Um Resistenzentwicklungen zu vermeiden, ist die ART immer eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Medikamentenklassen. Mit welcher ART bei einem Patienten begonnen wird, ist eine komplexe Entscheidung, bei der Therapiegeschichte, Nebenwirkungs- und Resistenzprofil, Begleiterkrankungen und Medikamenteninteraktionen beachtet werden müssen. Die Wahl der Therapieregimes sollte zudem, wenn immer möglich, die Annehmlichkeit des Patienten beachten, um die Compliance nicht zu gefährden (*«reduction of pill burden»*).

Nukleosidanaloga- (NRTI) und Nukleotidanaloga-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NtRTI), sowie Nicht-Nukleosidanaloga-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) haben einen ähnlichen Wirkungsmechanismus. Durch die Hemmung der Reversen Transkriptase im Replikationszyklus blockieren sie die DNA-Synthese aus der Virus-RNA im Cytoplasma der CD4-Zellen. Gefürchtete Nebenwirkungen der NRTI-Substanzklasse sind Lebersteatose, Laktatazidose, Pankreatitis und periphere Polyneuropathie. Die bekannte Lipodystrophie, d.h. die Umverteilung des Fettgewebes, oft einhergehend mit Glukoseintoleranz und Hyperlipidämie, beobachtet man vor allem bei der Einnahme von Stavudin und Didanosin, den frühen für die HIV-Therapie bei Erwachsenen zugelassenen NRTI.

Tenofovir, ein neueres NtRTI, weist zwar eine bessere Verträglichkeit auf, wird jedoch hauptsächlich renal eliminiert. Es ist bei vorbestehender Niereninsuffizienz kontraindiziert. Zudem führt die Kombinationstherapie Tenofovir/Didanosin (NRTI) zu einem Anstieg der Didanosin-Plasmaspiegel, so dass die Dosierung entsprechend angepasst werden muss. Tenofovir kann ebenfalls zu einer Abnahme der Knochendichte führen. Bei Abacavir kann ein Hypersensitivitätssyndrom auftreten, das allerdings mittels eines genetischen Tests (HLA B2701) vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden kann. Zusätzlich wurde diese Substanz mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Vorliegen von anderen diesbezüglichen Risikofaktoren assoziiert. Glücklicherweise führen Tenofovir und Abacavir aber praktisch nicht mehr zu einer Lipodystrophie und den anderen obgenannten schweren für die Patienten äusserst belastenden Nebenwirkungen.

Ritonavir war der erste Proteasehemmer, für den die klinische Wirksamkeit bewiesen werden konnte. Hauptnebenwirkungen sind gastrointestinal. Im Jahr 2000 kam Lopinavir/Ritonavir auf den Markt, eine Kombination aus zwei Proteasehemmern. Hauptvorteil ist hier eine Abnahme der Nebenwirkungen der einzelnen Inhaltsstoffe durch jeweils niedrigere Dosierungen in Kombination sowie die Vereinigung in einer einzelnen Kapsel.

Ritonavir hat eine starke Affinität zu Cytochrom-P450, so dass die Einnahme zu hohen Plasmakonzentrationen von Medikamenten führen kann, die über Cytochrom-P450 metabolisiert werden. Dazu gehören auch andere Proteasehemmer, Makrolide, Kalziumkanalblocker, Glukokortikoide, aber auch einige Chemotherapeutika. Maraviroc, ein *entry inhibitor*, blockiert als CCR5-Rezeptor-Antagonist die Bindung des Virus an die CD4-Zelle. Es wurde 2007 zugelassen und wird vor allem bei HIV-Patienten mit bereits multiplen Resistenzen eingesetzt. Als gängige Nebenwirkungen werden hypotensive Blutdruckwerte, Muskel- und Gliederschmerzen, sowie Hepatotoxizität beobachtet.

Die Integrase-Inhibitoren stellen die neuste Substanzklasse dar. Raltegravir wurde 2007 für die Kombinationstherapie bei therapieerfahrenen HIV-Patienten zugelassen, 2009 wurde die Zulassung auf

therapienaive Patienten ausgedehnt. Ihr Nebenwirkungsprofil ist minimal. Neue Substanzen dieser Klasse sind bereits im Begriff, zugelassen zu werden und werden in Kürze auf dem Markt erwartet.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Vertreter der einzelnen Substanzklassen, sowie über Dosierungen und Nebenwirkungen.

((hier etwa Tab. 1))

Vor Beginn einer Therapie sollte eine detaillierte persönliche und systemische Anamnese erhoben werden und eine umfangreiche klinische Untersuchung erfolgen. Laborchemisch sind Blutbild, Transaminasen und Nierenretentionsparameter zu bestimmen, sowie Lipidprofil und Nüchtern glukose. Der Vollständigkeit halber sollten ein Lues-Screening mittels VDRL-Test, ein Toxoplasmose-Antikörper-Test und die Hepatitis-Serologien veranlasst werden. Eine HIV-Resistenzbestimmung sollte bei allen Patienten vor Beginn einer ART erfolgen, sowie bei Therapieversagen. Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken, sowie Hepatitis A und B bei seronegativen Patienten sind indiziert.

Aktuelle Guidelines der IAS-USA empfehlen bei einem therapienaiven Patienten mit einer Kombination aus zwei NRTI und einem potenten dritten Medikament zu beginnen, z.B. einem NNRTI oder einem Ritonavir-geboosterten PI (PI/r).

Patienten mit einer CD4-Zellzahl <200/μl benötigen zusätzlich eine *Pneumocystis jirovecii* (vormals *P. carinii*) Prophylaxe bis zur Erholung der Zellzahl. Bei fehlender Allergie wird Sulfamethoxazol/Trimethoprim dreimal pro Woche gegeben, als Alternative stehen Dapson per os oder Pentamidin-Inhalationen zur Verfügung.

Zunächst werden Viruslast und CD4-Zellzahl bis zur vollständigen Suppression der Viruslast alle vier bis acht Wochen bestimmt. Nach 24 Wochen sollte eine effektive Suppression erreicht sein (Ziel <50 Kopien/μl). Der Anstieg der CD4-Zellzahl erfolgt langsamer. In der Regel werden Viruslast und CD4-Zellen bei komplikationslosem Verlauf, CD4-Zellzahlen >350/μl, supprimierter Viruslast und zuverlässiger Medikamenteneinnahme alle drei Monate bestimmt.



Einflüsse von HIV-Infektion und ART auf häufige Ko-Morbiditäten und deren Therapie ((Ü1))

Eine immer grösser werdende Herausforderung stellen die Interaktionen zwischen der ART und anderen Medikamenten bzw. Ko-Morbiditäten dar. Dies liegt auch daran, dass HIV-infizierte Personen heutzutage massiv an Lebenserwartung gewinnen und Alterskomorbiditäten zu behandeln sind.

Koronare Herzkrankheit ((Ü3))

Die traditionellen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit (KHK) stehen zwar bei der Entwicklung einer Koronarsklerose bei HIV-infizierten Patienten im Vordergrund, HIV ist jedoch unabhängig davon mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden [12].

Die Pathogenese ist nicht vollständig geklärt, das Virus scheint jedoch über Cholesterintransport, Aktivierung von Monozyten im Bereich der Intima und via die entsprechende inflammatorische Antwort im Bereich der Endothelzellen die Ausbildung einer Arteriosklerose zu beschleunigen [13,14,15].

Der Einfluss der ART ist komplexer. Einerseits können anti-retrovirale Medikamente, insbesondere die Gruppe der Proteasehemmer, zur Ausbildung einer Hyperlipidämie, sowie über die Entwicklung einer Insulinresistenz zu einem erhöhten Risiko beitragen, andererseits führt die sinkende Viruslast zu einer Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse [16]. Selbst innerhalb der Gruppe der Proteasehemmer gibt es grosse Unterschiede. So führt beispielsweise Tipranavir/Ritonavir zu einem erhöhten Triglyzeridspiegel, wohingegen die anderen

Proteasehemmer z.B. Atazanavir/Ritonavir und Nelfinavir meistens zu einem leichten bis mässigen Anstieg des LDL-Cholesterins führen. Im Gegensatz zu den Proteasehemmern und den NNRTI wurden bei der Einnahme der neueren Substanzklassen bisher keine Veränderungen des Lipidstoffwechsels beschrieben.

Vor diesem Hintergrund sollten bei HIV-infizierten Patienten die Lipidprofile vor und ca. drei und sechs Monate nach Beginn einer ART bestimmt werden. Je nach kardiovaskulärem Risikoprofil und Lipidstatus kann die Behandlung mit einem Statin indiziert sein. Da viele Statine jedoch über Cytochrom-P3A4 metabolisiert werden, das durch Proteasehemmer gehemmt wird, ist die Wahl des Statins nicht einfach. Als diesbezüglich eher unbedenklich gelten aktuell Rosuvastatin und Atorvastatin, die mit der niedrigsten Dosierung begonnen werden sollten. Im Zweifelsfall empfiehlt sich die Rücksprache mit einem Pharmakologen.

Zusammenfassend sollte bei der medizinischen Betreuung eines HIV-Patienten mit oder ohne ART aufgrund des erhöhten Risikos durch eine Infektion und/oder Therapie speziell nach kardiovaskulären Risikofaktoren gesucht werden und eine entsprechende Einstellung der Faktoren erfolgen.

Niereninsuffizienz ((Ü3))

Renale Komplikationen treten bei HIV-infizierten Patienten häufig auf und erfordern daher erhöhte Aufmerksamkeit. Mithilfe der Daten aus der Euro-SIDA Kohorten-Studie werden Nierenerkrankungen als vierthäufigste Todesursache bei HIV-Patienten nach Malignomen, kardiovaskulären Ereignissen und Hepatopathie identifiziert; ausgenommen sind hierbei AIDS-assoziierte Erkrankungen [17].

Präsentiert sich ein HIV-infizierter Patient mit einer chronisch-progredienten Niereninsuffizienz, ist die Palette der ätiologischen Differentialdiagnosen breit. Neben den konventionellen Ursachen, wie Hypertonie und Diabetes mellitus, kommen hier die HIV-Infektion selbst als «*HIV-associated nephropathy*» (HIVAN), sowie unerwünschte Arzneimittelreaktionen der ART und der Therapien opportunistischer Infektionen infrage.

HIVAN ((Ü4))

Hierbei handelt es sich histologisch um eine fokal kollabierende segmentale Glomerulosklerose (FSGS). Sie tritt vor allem bei HIV-Patienten mit schwarzer Hautfarbe, sowie bei sehr niedrigen CD4-Zellenzahlen oder hoher Viruslast auf. Laborchemisch präsentiert sich eine HIVAN als ausgeprägte Proteinurie mit rasch progredienter Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen. Therapeutisch steht die Senkung der Viruslast durch eine ART an erster Stelle. Die Einstellung des Blutdrucks erfolgt vorrangig mit ACE-Hemmern; Kalziumkanal-Blocker sollten bei gleichzeitiger Einnahme von Proteasehemmern vermieden werden.

Nephrotoxizität der ART ((Ü4))

Proteasehemmer können sowohl zu Nephrolithiasis als auch über Papillennekrose und interstitielle Nephritis zum akuten Nierenversagen führen. Als Risikofaktoren gelten unter anderem Dehydratation, höhere Dosierungen, HCV-Koinfektion und die gleichzeitige Einnahme anderer nephrotoxischer Medikamente.

Tenofovir, ein bereits oben erwähnter NtRTI, ist in bekannter Weise nephrotoxisch und kann zu Tubulusnekrose, nephrogenem Diabetes insipidus und chronischer Niereninsuffizienz führen (18). NNRTI und neuere Integrase-Inhibitoren, sowie die *entry*-Inhibitoren scheinen diesbezüglich eine weniger grosse Gefahr darzustellen.

Bei der medizinischen Betreuung von HIV-infizierten Patienten nimmt die Überwachung der Nierenfunktion mittels Bestimmung von GFR und Proteinurie eine zentrale Rolle ein. Laborchemische Veränderungen als Hinweis auf eine beginnende Schädigung sollten rasch therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen und auf nephrotoxische Medikamente sollte, wenn immer möglich, verzichtet werden.

Insgesamt ist es zu empfehlen, dass HIV-infizierte Menschen stets in enger Zusammenarbeit mit Infektiologen bzw. Ärzten behandelt werden, die viel Erfahrung auf dem Gebiet der HIV-Medizin haben. Diese nehmen meist an der seit 1988 existierenden und vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützten Schweizerischen HIV-

Kohortenstudie teil. Ziel ist dabei, dass alle HIV-infizierten Menschen in der Schweiz longitudinal beobachtet werden können, um klinische, epidemiologische und grundlagenwissenschaftliche Forschung betreiben zu können, die oft den Patienten direkt zugutekommt (www.shcs.ch).

Fallbeispiel zu «HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie»



Anamnese des Patienten ((Ü1))

Dies ist der Fall eines 30-jährigen homosexuellen Patienten, der im August wegen persistierenden Kopfschmerzen, sowie generalisierter Lymphadenopathie auf den Notfall zugewiesen wurde.

Begonnen hatten die aktuellen Beschwerden ca. vier Wochen zuvor, damals traten zunächst Fieber bis 39,5°C, trockener Husten und wässrige Diarrhö auf. Die postulierte Gastroenteritis wurde in der hausärztlichen Praxis symptomatisch behandelt, worunter die akuten Beschwerden vollständig regredient waren. Kurz darauf entwickelte der Patient jedoch occipital betonte Kopfschmerzen, die sich als progredient erwiesen und schliesslich nicht mehr auf Paracetamol oder NSAR ansprachen.

Vorerkrankungen sind nicht bekannt. Keine regelmässige Medikamenteneinnahme. Er gibt einen Gewichtsverlust von ca. 6 kg in vier Wochen an, übrige Systemanamnese bland. Der letzte HIV-Screening Test wurde zehn Wochen zuvor gemacht und war negativ.

Der Patient raucht seit 15 Jahren ca. 20 Zigaretten täglich, entsprechend 15 Packyears. Kein Alkohol- oder Drogenkonsum. Keine Auslandsreisen.

Familienanamnese: Der Vater verstarb mit 48 Jahren an einem Mykardinfarkt. Die Mutter ist 70-jährig mit arterieller Hypertonie. Keine Malignome.

Sozialanamnese: Seit 3 Monaten in fester Partnerschaft mit einem Mann, vorher wechselnde Sexualkontakte mit unbekannten Männern. Lebt allein. Hochschulabschluss. Zu 100% als IT-Fachmann bei einer Bank tätig.



Relevante Befunde im internistischen und neurologischen Status ((Ü1))

Status ((Ü3))

- Afebriler Patient in leicht reduziertem AZ und schlankem EZ (BMI 21kg/m²)
- Generalisierte Lymphadenopathie, maximal 2 cm messend, indolent, verschieblich
- Meningismus, lichtscheu

Relevante Laborbefunde ((Ü3)) ((Autor: bitte hinter den Messwerten noch die Normwerte angeben))

- Hb 145 g/l (Norm...), Tc 210 000/µl (Norm...), Lc 3000/µl (Norm...) bei absoluter Lymphopenie; INR 1,0
- Normale Nierenfunktion, normwertige Elektrolyte, Lipide und Transaminasen
- CRP 40 mg/l (Norm...), BSR 50 mm/h (Norm...).
- FSME- und Borrelien-Serologie negativ
- HIV-Screening-Test positiv
 - o CD4 Zellzahl 290/µl (Norm...), HIV-PCR 600 000 Kopien/µl (Norm...)

Lumbalpunktion:

- Lymphozytäre Pleozytose mit 167 Zellen/ μ l (Norm...), Protein 2 g/l (Norm...), Glukose normwertig
- HSV 1 und 2 PCR negativ, VZV PCR negativ
- Kein Nachweis von Mikroorganismen in der Kultur. Cryptokokken-Ag negativ.
- HIV-PCR 3 000 000 Kopien/ μ l (Norm...)

MRI Gehirn: Altersentsprechender Normalbefund, keine pathologische Kontrastmittelanreicherung.



Beurteilung und Therapie ((Ü1))

Der 30-jährige Patient präsentierte sich mit occipitalen Kopfschmerzen, generalisierter Lymphadenopathie und signifikantem Gewichtsverlust. Als Ursache für die Beschwerden fand sich eine neu-diagnostizierte HIV-Infektion, ein sogenannter HIV-Primoinfekt mit akutem retroviralem Syndrom (19) und Beteiligung des ZNS im Sinne einer Begleit-Meningitis mit sehr hoher Viruslast im Liquor.

Als Beweis für einen HIV-Primoinfekt kommen folgende Möglichkeiten infrage: Ein negativer HIV-Screening-Test innerhalb der letzten drei Monate vor Auftreten eines positiven Screening-Tests wie in unserem Fall, plus ein negativer oder indeterminierter (nicht vollständig konvertierter) Western Blot und/oder ein positives p24-Antigen. Die Übertragung im Fall unseres Patienten erfolgte via ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einem Mann. Das Screening hinsichtlich weiterer sexuell-übertragbarer Erkrankungen blieb negativ. HIV-Resistenzen konnten ausgeschlossen werden.

Es wurde eine antiretrovirale Therapie mit Prezista®/Norvir® (Darunavir/Ritonavir) und Combivir® (Zidovudin/Lamivudin) etabliert. Truvada® (Tenofovir/Emtricitabin) wäre in diesem ebenfalls möglich gewesen, der Entscheid fiel jedoch aufgrund der besseren Liquorgängigkeit auf Combivir®. Bei CD4-Zellzahl über 200/ μ l konnte auf eine Prophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim verzichtet werden.

Während des stationären Aufenthalts wurde dem Patient empfohlen, sich das Rauchen abzugewöhnen. Bei positiver Familienanamnese ist in diesem Fall verstärkt auf die Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren zu achten.

Die Therapie wurde von dem Patient insgesamt gut vertragen, sodass er rasch in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden konnte. Die Beratung und Testung des Partners wird allen Patienten angeboten.

Nützliche Links ((Ü1))

www.europeanaidsclinicalsociety.org

www.hiv.net

www.hiv.ch

www.hiv-druginteractions.org

Fragen zu «HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie»

Frage 1

Welche der folgenden Prophylaxen gegen *Pneumocystis jirovecii* (früher *P. carinii*) ist bei HIV-infizierten Patienten mit einer CD4-Zellzahl <200/µl und fehlender Unverträglichkeit indiziert? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Aciclovir
- b) Fluconazol
- c) Sulfamethoxazol/Trimethoprim
- d) Amoxicillin

Frage 2

Welches Medikament ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Lopinavir/Ritonavir
- b) Tenofovir
- c) Raltegravir
- d) Nevirapin

Frage 3

Welche der folgenden Aussagen zum HIVAN treffen zu? (Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Ein HIVAN ist gekennzeichnet durch rasch progrediente Niereninsuffizienz und hohe Proteinurie.
- b) Typisch sind rezidivierende Harnwegsinfekte und Urolithiasis.
- c) Die Therapie der Wahl ist die Senkung der Viruslast mittels ART und die Einstellung des Blutdrucks mit einem ACE-Hemmer.
- d) Es handelt sich dabei um eine Form der Tubulusnekrose.

Frage 4

Welche der folgenden Optionen stellt eine häufige ART bei Erstdiagnose einer HIV-Infektion dar?

(Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Ein NRTI plus ein PI
- b) Zwei NRTI plus ein PI/r
- c) Ein PI als Monotherapie
- d) Keine der oben genannten

Autoren

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin¹, Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene², Universitätsspital Zürich

¹A. von Braun ((Autor: bitte Titel und Vorname angeben)), ²Prof. Dr. med. Huldrych F. Günthard

Danksagung ((Ü1))

Die Tabelle wurde uns freundlicher Weise von Herrn Dr. med. Markus Flepp zur Verfügung gestellt. www.hiv.ch.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Huldrych F. Günthard

Bibliographie

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871.
2. WHO/UNAIDS Global summary of the AIDS epidemic 2011
3. WHO data on size of the epidemic, Prevalence of HIV among adults aged 15 to 49 (%)
4. HIV- und STI-Fallzahlen 2011: Berichterstattung, Analysen und Trends. Schweizer Bundesamt für Gesundheit (BAG)
5. *Harrisons Principles of Internal Medicine*, 18th Edition, Volume 1 **((Autor: Autoren, Kapitel, Verlag, Ort und Seitenzahl angeben))**
6. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al.: Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 2368-2379.
7. WHO Guidance on Couples HIV Testing and Counseling, including antiretroviral treatment and prevention in serodiscordant couples; Recommendations for a public health approach, 04/2012.
8. Rieder P, Joos B, von Wyl V, et al.: Swiss HIV Cohort Study. HIV-1 transmission after cessation of early antiretroviral therapy among men having sex with men. *AIDS* 2010; 24: 1177-1183.
9. The HIV CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, et al.: When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 509-515.
10. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, et al.: Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society (IAS-USA). *JAMA* 2012; 308: 387-402. **((Autor: Angaben ergänzt, bitte kontrollieren))**
11. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al.: Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493-505.
12. Malvestutto CD, Aberg JA: Coronary heart disease in people infected with HIV. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 547-556.
13. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK: Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2506-2512.
14. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, et al.: Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol* 2006; 4: e365.
15. Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE: Impact of HIV and highly active anti-retroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 185:1-11.
16. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al.: Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009; 23: 1059-1067.
17. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, EuroSIDA Study Group, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2010; 55: 262- 270.
18. Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012; 26: 867-875.

19. Aceto L, Karrer U, Grube Ch, et al. Die akute HIV-1-Infektion in Zürich: 2002-2004, Praxis 2005; 94: 1199-1205.

DOI **10.1024/1661-8157/a0011??**

((PX2 Rubrik CME))

Antworten zu «HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie» aus PRAXIS Nr. 1

Frage 1

Antwort c) ist richtig.

Bei einer CD4-Zellzahl von <200/µl ist eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jiroveci* indiziert, da bei diesen Patienten eine erhöhte Gefahr schwerer Infektionen, insbesondere Pneumonien besteht. Bei guter Verträglichkeit wird die Prophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim durchgeführt, üblicherweise in der Dosierung 800/160 mg (960mg) 3xwöchentlich per os. Bei Allergien gegen die Inhaltsstoffe stehen als Alternative z.B. Dapson per os und Pentamidin-Inhalationen zur Verfügung.

Frage 2

Antwort b) ist richtig.

Tenofovir gehört zu der Substanzklasse der NtRTI und ist nephrotoxisch. Als renale Nebenwirkungen beschrieben sind unter anderem die Ausbildung einer Tubulusnekrose, eines nephrogenen Diabetes insipidus und allgemein die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Auch die Ausbildung eines Fanconi-Syndroms tritt vorrangig bei der Einnahme dieses Medikaments auf. Eine regelmässige Bestimmung der Nierenfunktion ist unter Therapie mit Tenofovir unerlässlich. Bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz ist dieses Medikament kontraindiziert.

Frage 3

Die Antworten a) und c) sind richtig.

Bei einem HIVAN handelt es sich histologisch um eine fokal kollabierende segmentale Glomerulosklerose (FSGS). Sie tritt vor allem bei HIV-Patienten mit schwarzer Hautfarbe, sowie bei sehr niedrigen CD4-Zellenzahlen oder hoher Viruslast auf. Laborchemisch präsentiert sich eine HIVAN als ausgeprägte Proteinurie mit rasch progredienter Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen. Rezidivierende Harnwegsinfekte und Urolithiasis gehören nicht zu den typischen Symptomen eines HIVAN.

Zur Therapie des HIVAN steht die Senkung der Viruslast durch eine ART an erster Stelle. Die Einstellung des Blutdrucks erfolgt vorrangig mit ACE-Hemmern.

Frage 4

Antwort b) ist richtig.

Um Resistenzentwicklungen zu vermeiden, ist die ART immer eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Medikamentenklassen. Aktuelle Richtlinien der IAS-USA empfehlen bei therapienaiven Patienten den Beginn mit einer Kombination aus zwei NRTI und einem potenten dritten Medikament. Meist handelt es sich dabei um einen NNRTI oder einen Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitor (PI/r).

